

Carmen Pedregal\*, Gregorio G. Trigo et Modesta Espada

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Madrid-3 Espagne

Didier Mathieu et Roger Phan Tan Luu

Laboratoire de Prospective Réactionnelle et d'Analyse de l'Information, I.U.T., Avenue Gaston Berger, F13625 Aix-en Provence Cédex, France

Carlos Barceló et Joaquin Lamarca

Hewlett-Packard Española S. A., Jerez 3, Madrid-16, Espagne

José Elguero

Instituto de Química Médica, CSIC, Juan de la Cierva 3, Madrid-6, Espagne

Reçu le 17 janvier 1983

L'utilisation d'une matrice factorielle fractionnaire de seulement seize expériences permet d'étudier l'effet de sept facteurs (volume du récipient, concentrations en cyanure et en carbonate d'ammonium, volumes d'eau et d'éthanol, température et temps de réaction) sur le rendement en cyclohexane spirohydantoïne. La stratégie expérimentale et les résultats sont comparés avec ceux d'une publication récente utilisant la méthode d'optimisation du Simplex, montrant une connaissance plus précise de la réaction après une matrice factorielle.

*J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 1527 (1984).

La réaction de Bucherer-Bergs est la principale méthode de synthèse d'hydantoïnes, substances de grand intérêt thérapeutique et intermédiaires de la préparation de  $\alpha$ -aminoacides [1,2]. Le mécanisme de la réaction a été élucidé par Edward [3]; il est représenté dans le Schéma 1 pour le cas particulier de la cyclohexanone [1].

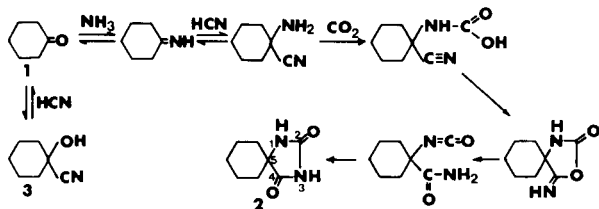


Schéma 1

Edward [4] a également effectué une optimisation de la réaction en utilisant le méthode Simplex. Comme cétones il a employé la cyclohexanone [1] et l'adamantanone et il a utilisé le sulfure de carbone, COS, à la place du dioxyde de carbone, obtenant des spiro-thio-4-hydantoïnes. Ses résultats figurent dans le Tableau I.

L'objet du présent travail est d'exposer une démarche alternative à celle utilisée par Edward et de comparer l'information obtenue et l'efficacité des deux méthodes. En fonction de nos réflexions méthodologiques [5] et de notre expérience antérieure [6] nous avons choisi les plans factoriels fractionnaires.

Facteurs et domaine expérimental.

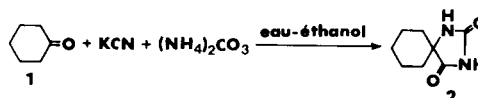
Tableau I

Résultats des expériences d'Edward [4]

Cétone	Méthode	
	Simplex modifié	Simplex multi-déplacement
Cyclohexanone [1]	Six variables De 48% [a] à 88% en 24 exp.	six variables De 25% [b] à 84% en 27 exp.
Adamantanone	Six variables De 41% [a] à 74% en 40 exp.	Huit variables De 32% [c,d] à 56% en 33 exp. De 29% [c,d] à 73% en 39 exp.

[a] Valeur moyenne des sept premières expériences. [b] Valeur moyenne des huit premières expériences. [c] Valeur moyenne des 9 premières expériences. [d] Deux pas de variation différents pour certaines variables.

Globalement la synthèse présentée au Schéma 1 peut être résumée ainsi.



La réaction s'effectue dans un récipient fermé et, après quelques incidents [7], nous avons choisi de travailler dans des tubes scellés en acier.

Nous avons choisi sept facteurs ou variables indépendantes qui nous semblaient a priori pouvoir avoir une in-

fluence sur le cours de la réaction; nous avons délimité le domaine expérimental par les niveaux -1 et +1 de ces facteurs (Tableau II), symbolisés par - et +.

Tableau II

Variables, facteurs et niveaux des facteurs

Variable	Facteur	- Niveaux +	
x <sub>1</sub>	Volume du tube d'acier	200 ml	400 ml
x <sub>2</sub>	Rapport molaire KCN/cyclohexanone	1	2
x <sub>3</sub>	Rapport molaire (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /cyclohexanone	2	4
x <sub>4</sub>	Quantité d'eau distillée	15 ml	60 ml
x <sub>5</sub>	Quantité d'éthanol absolu	45 ml	60 ml
x <sub>6</sub>	Température	50°	75°
x <sub>7</sub>	Temps de réaction	1 h	4 h

Réponse expérimentale.

Comme réponse expérimentale ou variable dépendante Y nous avons choisi le rendement de la réaction. Celui-ci est calculé (voir partie expérimentale) en multipliant la quantité de produit isolé par la richesse déterminée par chromatographie liquide haute-performance (hplc).

Matrice d'expériences.

Afin de déterminer les effets principaux et certaines interactions, nous avons choisi d'effectuer 16 expériences (matrice du Tableau III). Il s'agit d'un plan factoriel 2 [7-3] [6]. Les expériences furent réalisées dans un ordre aléatoire. Les rendements en cyclohexane spirohydantoïne [2] pure figurent dans la dernière colonne du Tableau III.

Tableau III

Matrice d'expériences et résultats obtenus

Exp. No.	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	x <sub>4</sub>	x <sub>5</sub>	x <sub>6</sub>	x <sub>7</sub>	Y (%)
1	-	-	-	-	-	-	-	14,10
2	+	-	-	-	+	-	+	35,90
3	-	+	-	-	-	+	+	64,50
4	+	+	-	-	+	+	-	13,70
5	-	-	+	-	+	+	+	31,70
6	+	-	+	-	-	+	-	47,80
7	-	+	+	-	+	-	-	15,60
8	+	+	+	-	-	-	+	32,80
9	-	-	-	+	+	+	-	59,60
10	+	-	-	+	-	+	+	86,95
11	-	+	-	+	+	-	+	45,70
12	+	+	-	+	-	-	-	62,20
13	-	-	+	+	-	-	+	83,30
14	+	-	+	+	+	-	-	49,10
15	-	+	+	+	-	+	-	26,90
16	+	+	+	+	+	+	+	83,20

Calcul des effets.

Nous avons calculé (voir partie expérimentale) les estimations l, des combinaisons linéaires des effets confondus

(ou aliasés) (Tableau IV). Nous avons supposé nulles les interactions d'ordre supérieur à 1, excepté dans l<sub>15</sub>.

Tableau IV

Calcul des effets principaux et des interactions aliasées correspondant à la matrice du tableau III

Combinaison linéaire	Signification	
l <sub>0</sub>	b <sub>0</sub>	47,07
l <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	4,39
l <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	-3,99
l <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	-0,77
l <sub>4</sub>	b <sub>4</sub>	15,05
l <sub>5</sub>	b <sub>5</sub>	-5,25
l <sub>6</sub>	b <sub>6</sub>	4,73
l <sub>7</sub>	b <sub>7</sub>	10,94
l <sub>8</sub>	b <sub>24</sub> + b <sub>36</sub> + b <sub>57</sub>	-3,63
l <sub>9</sub>	b <sub>14</sub> + b <sub>35</sub> + b <sub>67</sub>	3,85
l <sub>10</sub>	b <sub>25</sub> + b <sub>16</sub> + b <sub>47</sub>	1,73
l <sub>11</sub>	b <sub>12</sub> + b <sub>37</sub> + b <sub>56</sub>	0,51
l <sub>12</sub>	b <sub>23</sub> + b <sub>17</sub> + b <sub>46</sub>	-2,68
l <sub>13</sub>	b <sub>13</sub> + b <sub>27</sub> + b <sub>45</sub>	2,53
l <sub>14</sub>	b <sub>34</sub> + b <sub>15</sub> + b <sub>26</sub>	-0,73
l <sub>15</sub>	b <sub>124</sub> + b <sub>136</sub> + b <sub>235</sub> + b <sub>157</sub> + b <sub>267</sub> + b <sub>347</sub> + b <sub>456</sub>	9,45

Il est très utile de représenter ces coefficients sur un graphe "semi-probabilité" en suivant les indications de Daniel [8]. Un examen de la Figure 1 montre que seules les combinaisons linéaires l<sub>4</sub>, l<sub>5</sub>, l<sub>7</sub> et l<sub>15</sub>, correspondant aux coefficients b<sub>4</sub>, b<sub>5</sub>, b<sub>7</sub> et b<sub>124</sub> + b<sub>136</sub> + ... + b<sub>456</sub>, se distinguent du bruit.

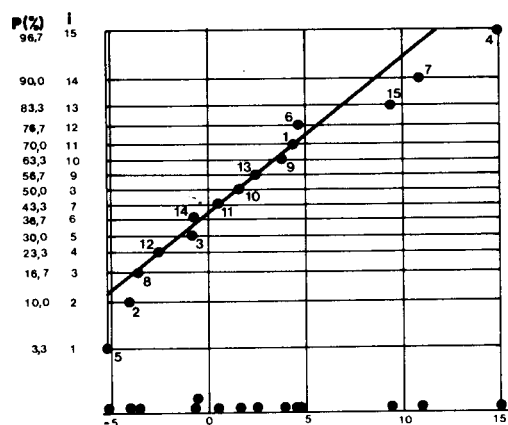


Figure 1

Interprétation des résultats.

Le rendement calculé au centre du domaine expérimental et de 47%. Pour tester la validité du modèle nous avons effectué quatre expériences au centre (x<sub>i</sub> = 0). Ne possédant pas de tube scellé en acier de 300 ml de capacité nous avons effectué deux expériences doubles.

Tableau V

Expériences au centre du domaine

Variable	Niveaux	
$x_1$	- (200 ml)	+ (400 ml)
$x_2$	0 (1,5)	0 (1,5)
$x_3$	0 (3,0)	0 (3,0)
$x_4$	0 (37,5 ml)	0 (37,5 ml)
$x_5$	0 (52,5 ml)	0 (52,5 ml)
$x_6$	0 (62,5°)	0 (62,5°)
$x_7$	0 (2,5 h)	0 (2,5 h)
Rdt Y (%)	47,20	48,45
	46,40	47,90

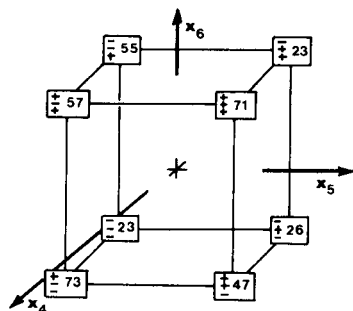
La reproductibilité est très bonne, quel que soit le tube utilisé. Les valeurs expérimentales obtenues sont en parfait accord avec la valeur de  $b_0$  (47,07), ce qui traduit l'absence de courbure du 2<sup>ème</sup> degré pour la surface de réponse.

La quantité d'eau  $x_4$  et le temps de réaction  $x_7$  ont une influence grande et positive. Pour obtenir des rendements élevés en spirohydantoïne 2 il sera préférable de travailler avec  $x_4$  et  $x_7$  au niveau + (60 ml d'eau et 4 h).

Nous étudierons plus loin l'influence de  $x_5$  et  $x_6$  qui interviennent dans une interaction.

Bien que peu influentes, les variables  $x_1$  et  $x_2$  pourront être fixées respectivement aux niveaux +1 et -1 (volume de 400 ml, sans excès de cyanure). Ce dernier résultat est à rapprocher de celui rapporté et discuté par Edward [4] en rapport avec la formation de la cyanhydrine 3.

En ce qui concerne les interactions, il est peu fréquent qu'une du deuxième ordre (une de celles correspondant à la combinaison linéaire  $l_{15}$ ) soit plus importante que celles du premier ordre [9]. Rappelons que  $l_{15}$  est la somme  $b_{136} + b_{124} + b_{235} + b_{157} + b_{267} + b_{347} + b_{456}$ , parmi les quelles celle qui nous paraît la plus raisonnable d'un point de vue chimique est  $b_{456}$  qui correspond à des facteurs principaux relativement importants: eau-éthanol-température. Il est commode de représenter cette interaction sous la forme d'un cube [10], Figure 2:

Figure 2. Interaction  $b_{456}$ .

Ce diagramme montre que, la variable  $x_4$  étant fixée au niveau +1, qui apparaît globalement comme bien meilleur,

une très importante interaction apparaît entre  $x_5$  et  $x_6$ . En effet,  $x_5$  et  $x_6$  doivent être tous deux fixés simultanément au niveau +1 ou au niveau -1, ce qui n'est pas visible à l'analyse des effets principaux  $b_4$ ,  $b_5$  et  $b_6$ . Nous avons montré par ailleurs [11] les dangers d'une interprétation isolée des effets principaux en présence d'interactions.

Comparaison avec l'approche d'Edward [4].

Le nombre et la nature des variables étant comparables (7 facteurs dans notre étude contre 6 ou 8 dans celles d'Edward), il est intéressant de comparer d'une part les deux stratégies, d'autre part les conclusions.

Comparaison des deux stratégies.

La méthode dite du Simplex est une méthode d'optimisation dont le seul but est d'atteindre le plus rapidement possible des conditions expérimentales optimales. Les matrices factorielles permettent quant à elles l'étude de l'influence et la sélection des facteurs importants.

La méthode du Simplex (quelle que soit la variable utilisée) est considérée comme très rapide et très efficace si elle est correctement menée. Alors qu'en 16 expériences de la matrice d'expériences factorielle, nous avons obtenu des rendements variant de 14 à 83% (le domaine expérimental est donc très largement couvert) les valeurs des rendements du Simplex initial d'Edward (cyclohexanone, première série), ne varient que de 33 à 69%. Ceci indique au contraire que le domaine expérimental initial correspondant est plus réduit, ce qui peut expliquer la relative lenteur de l'évolution ultérieure du Simplex puisqu'il ne faut pas moins de 24 expériences pour atteindre 88%. Il semble donc que dans l'étude d'Edward, la méthode ne fasse pas la preuve de son efficacité. La méthode du Simplex est d'autant plus puissante qu'elle ne met en oeuvre que des facteurs influents. Or certains des facteurs d'Edward n'évoluent pas et viennent sans doute alourdir la progression. C'est ce que note d'ailleurs l'auteur dans sa conclusion: "... les résultats auraient pu être obtenus de façon plus économiques en partant avec moins de variables...". Cette remarque justifie une étude préalable de l'effet des facteurs influents telle que nous l'avons conduite.

Comparaison de la nature des informations obtenues.

La méthode du Simplex est dite "aveugle": si elle permet d'optimiser, il n'est guère réaliste d'en tirer des informations quantitatives sur l'influence des facteurs. En effet, si on n'analyse que les dernières expériences, voisines de l'optimum, tous les effets des facteurs doivent être nuls ou négatifs. Si au contraire on essaie d'analyser globalement tous les résultats successifs, on peut commettre des erreurs: on a pu changer brutalement de direction en cours d'optimisation, par exemple en atteignant un point

de selle. Après 163 expériences (Tableau I), les deux seules conclusions tirées par Edward sont que l'augmentation de la concentration de cyanure et la prolongation du temps de réaction font diminuer le rendement [12].

D'autre part, les expériences d'une recherche par la méthode Simplex sont généralement situées dans un domaine expérimental étroit et étiré. Il s'ensuit que les interactions ne peuvent pas être étudiées, certaines existantes pouvant ne pas apparaître, d'autres peuvent être introduites artificiellement par construction.

Cependant, avec le Simplex, les facteurs peuvent varier dans des limites beaucoup plus larges, si cela se révèle nécessaire. Ainsi Edward [4] est parti d'un facteur  $x_2$  compris entre 2 et 4 et l'optimum s'est situé à 1,2 (cyclohexanone, 24<sup>ème</sup> expérience, Simplex modifié, Tableau I). Si nous voulions explorer une région située en dehors de notre hypercube initial à 7 dimensions, nous devrions, par exemple, étudier la surface de réponse [5] en nous limitant aux facteurs les plus influents.

#### Comparaison des conclusions.

Nos facteurs et ceux d'Edward ne coïncident pas exactement, sauf la proportion de cyanure  $x_2$ , la température  $x_6$  et le temps de réaction  $x_7$ . Dans le cas de la cyclohexanone [12], le Simplex évolue vers les niveaux négatifs pour  $x_2$  et  $x_6$  (proportions de cyanure proche de l'unité et abaissement de la température) et positif pour  $x_7$  (allongement du temps de réaction) ce qui est en accord avec nos propres résultats: le coefficient de  $x_2$  négatif ( $x_2 = -3.99$ ), celui de  $x_7$  est positif ( $b_7 = 10.94$ ) et nous avons montré (Figure 2) qu'une solution acceptable peut être obtenue avec  $x_6$  au niveau  $-1$  à condition que  $x_5$  soit lui aussi fixé au niveau  $-1$ .

En ce qui concerne les facteurs  $x_4$  (eau) et  $x_5$  (éthanol), Edward travaille à volume constant (cyclohexanone, six variables), mais avec des pourcentages différents d'éthanol dans l'eau. Le Simplex évolue vers des mélanges riches en éthanol (70%). Dans le cas de l'adamantanone (huit variables), Edward [4] utilise deux facteurs, le pourcentage d'éthanol dans l'eau et le volume total de solvant en ml. Le meilleur résultat de chacun des deux essais d'optimisation (Tableau I) correspond à un solvant riche en éthanol. Dans notre étude, l'examen de l'interaction entre  $x_4$  et  $x_5$  n'a

pas d'intérêt pour l'optimisation puisque nous avons montré (Figure 2) que  $x_4$  doit être fixé au niveau  $+1$ . Nous pouvons cependant représenter l'interaction  $b_{45}$  par le diagramme suivant [13] (Figure 3).

Les meilleurs résultats, 59,40% et 64,84% de rendement (Figure 3a) correspondent au contraire, dans notre étude, à des solutions pauvres en éthanol, 50% et surtout 43% (Figure 3b).

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Nous allons décrire le procédé utilisé pour effectuer les expériences du Tableau III, elles sont toutes identiques, seuls varient les niveaux, — ou +, des variables  $x_1$  à  $x_7$ .

On introduit dans un tube d'acier de  $x_1$  ml de capacité (200 ou 400 ml)  $x_2$  g de cyanure de potassium (3,12 ou 6,24 g),  $x_3$  g de carbonate d'ammonium (9,22 ou 18,4 g) et  $x_4$  ml d'eau distillée (15 ou 60 ml). On ajoute ensuite une solution de 4,7 g (0,048 mole) de cyclohexanone [1] dans  $x_5$  ml d'éthanol absolu (45 ou 65 ml) et un barreau aimanté. On ferme soigneusement le tube [14] et on agite pendant 25 minutes avec un agitateur magnétique à température ambiante. On introduit ensuite le tube dans une étuve thermostatée à  $x_6$  degrés Celsius (50 ou 75°) pendant  $x_7$  heures (1 ou 4 heures). Après ce temps, on sort le tube de l'étuve et on le refroidit en le plongeant dans un bain à 0°. Après 24 heures, on ouvre le tube, on verse le contenu dans un becher et on acidifie jusqu'à pH = 6 avec de l'acide chlorhydrique à 3%. On lave le précipité formé avec un mélange eau-alcool 50:50 et on le sèche à l'étuve à 105° jusqu'à poids constant ( $P_1$  g). Les liquides filtrés, sont évaporés sous pression réduite jusqu'à siccité. On extrait le résidu trois fois avec 30 ml d'éthanol absolu chaque fois et l'alcool d'extraction est évaporé sous pression réduite. Le résidu est séché à l'étuve à 105° jusqu'à poids constant ( $P_2$  g).

On détermine par hplc la richesse R en spirohydantoïne 2 des précipités  $P_1$  et  $P_2$ . La réponse Y du Tableau III est obtenue ainsi:  $Y = P_1R_1 + P_2R_2$ .

La cyclohexane spirohydantoïne [2] pure (il suffit de cristalliser une fois le précipité  $P_1$  dans l'éthanol absolu) fond à 219°, Litt., F = 218-220° [15].

Anal. Calculé pour  $C_8H_{12}O_2N_2$ : C, 57,12; H, 7,19; N, 16,66. Trouvé: C, 57,27; H, 7,23; N, 16,87.

La détermination de la richesse des différents précipités a été effectuée par chromatographie liquide à haute performance (hplc) sur un chromatographe Hewlett-Packard modèle 1084 B. La détection est spectrophotométrique, à 208 et 430 nm, et la colonne employée est une Hypersil MOS de 5  $\mu$ l et 10 cm. Il y a une double pompe et un double système de solvants (solvant A: l'eau à pH = 4,4; solvant B: acétonitrile) dans des rapports 85:15. Le volume d'injection utilisé est de 10  $\mu$ l, le flux de 2 ml/mn, la pression maximale de 400 mm et la température de 40°.

On a suivi les indications de la littérature [16,17] pour préparer des échantillons contenant 0,015 g de précipité P dans 10 ml d'acétonitrile pour hplc. A cette concentration tous les précipités sont solubles. Les signaux chromatographiques ont été caractérisés par les temps de rétention, avec une déviation de  $\pm 5\%$  par rapport au témoin de référence. La richesse R a été calculé à partir de la surface du pic comparativement à celle du produit pur (pureté supérieure à 99,9%); elle est exprimée en pourcentage (valeur AMT). En étudiant des mélanges de composition connue on a pu estimer la précision à 1% sur la valeur de R.

Calcul des effets du Tableau IV à partir des données du Tableau III.

La théorie, simple, de ces calculs peut être trouvée dans la littérature [5,7]; pratiquement, on combine les réponses Y en tenant compte des signes de la matrice d'expériences (Tableau III) et on divise par le nombre totale d'expériences,  $N = 16$ . Il convient, enfin, de rappeler que les interactions aliasées sont associées aux effets principaux en respectant

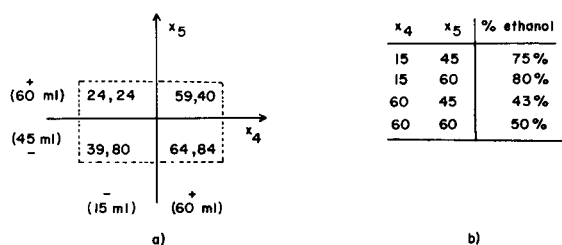


Figure 3. Effets de l'eau ( $x_4$ ) et de l'éthanol ( $x_5$ ).

l'ordre du Tableau IV, c'est-à-dire,  $b_{24} + b_{36} + b_{57}$  avec  $b_{11}, b_{14} + b_{35} + b_{67}$ , avec  $b_{22}$ , etc.

$$(Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4 + Y_5 + Y_6 + Y_7 + Y_8 + Y_9 + Y_{10} + Y_{11} + Y_{12} + Y_{13} + Y_{14} + Y_{15} + Y_{16})/16 = l_0 = 47,07$$

$$(-Y_1 + Y_2 - Y_3 + Y_4 - Y_5 + Y_6 - Y_7 + Y_8 - Y_9 + Y_{10} - Y_{11} + Y_{12} - Y_{13} + Y_{14} - Y_{15} + Y_{16})/16 = l_1 = 4,39$$

$$(-Y_1 - Y_2 + Y_3 + Y_4 - Y_5 - Y_6 + Y_7 + Y_8 - Y_9 - Y_{10} + Y_{11} + Y_{12} - Y_{13} - Y_{14} + Y_{15} + Y_{16})/16 = l_2 = -3,99$$

$$(-Y_1 + Y_2 + Y_3 - Y_4 - Y_5 + Y_6 + Y_7 - Y_8 + Y_9 - Y_{10} - Y_{11} + Y_{12} + Y_{13} - Y_{14} - Y_{15} + Y_{16})/16 = l_{15} = 9,45$$

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] E. Wade, *Chem. Rev.*, **46**, 403 (1950).
- [2] M. C. Avendaño, G. G. Trigo et J. Elguero, Mise au point en préparation.
- [3] J. T. Edward et Ch. Jitrangsi, *Can. J. Chem.*, **53**, 3339 (1975).
- [4] F. L. Chubb, J. T. Edward et S. C. Wong, *J. Org. Chem.*, **45**, 2315 (1980).
- [5] D. Mathieu, D. Feneuille et R. Phan Tan Luu, Méthodologie de la Recherche Expérimentale, Laboratoire de Prospective Réactionnelle et d'Analyse de l'Information, Aix-en-Provence, 1977.
- [6] R. Lazaro, D. Mathieu, R. Phan Tan Luu et J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. France*, 1163 (1977).
- [7] Certaines expériences effectuées en flacons de verre ont donné lieu à des explosions (C. Pedregal, Thèse de Doctorat, Faculté de

Pharmacie, Madrid, 1982).

[8] O. L. Daniel, *Application of Statistics to Industrial Experimentation*, Wiley, New York, 1976.

[9] On ne peut jamais exclure que deux interactions du premier ordre aliasées comme par exemple  $b_{24}$  et  $b_{36}$ , soient toutes deux importantes mais de signes opposés. Cependant, sauf s'il existe de solides raisons d'en douter, l'hypothèse de nullité des deux termes est généralement admise.

[10] R. M. Claramunt, R. Gallo, J. Elguero, D. Mathieu et R. Phan Tan Luu, *J. Chim. Phys.*, **78**, 211 (1980).

[11] J. F. Scuotto, D. Mathieu, R. Gallo, R. Phan Tan Luu et J. Metzger, résultats non publiés.

[12] En comparant le Simplex initial avec les conditions de l'expérience No. 24, celle qui donne un rendement de 88° (Tableau I) nous voyons que pour avoir un haut rendement en cyclohexane-spiro-4-thiohydantoïne [4] il faut travailler avec un éthanol de 70%, une température de 40°, un temps de 4,4 h et un rapport molaire cyanure/cyclohexanone de 1,2.

[13] J. Elguero, R. Faure, J. P. Galy, E. J. Vincent, D. Mathieu et R. Phan Tan Luu, *An. Quim.*, **76**, 211 (1980).

[14] Nous avons vérifié que dans les conditions des expériences, les tubes utilisés fermaient hermétiquement.

[15] W. Oldfield et C. H. Cashin, *J. Med. Chem.*, **8**, 239 (1965).

[16] P. M. Kabra et D. M. McDonald, *J. Anal. Toxicol.*, **2**, 127 (1978).

[17] S. J. Soldin et J. G. Hill, *Clin. Chem.*, **22**, 856 (1976).

#### English Summary.

The only sixteen experiments of a fractional factorial design have been necessary to study the influence on the yield of cyclohexanospirhydantoin of the seven following factors: flask volume, cyanide and ammonium carbonate concentrations, quantities of water and ethanol, temperature and reaction time. The experimental strategy and results are compared with a recently published Simplex optimization, showing a better knowledge of the reaction after using a factorial design.